

УДК: 619:616.98:5782

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор; **Левківський Д.М.**, к.вет.н., доцент;
Божик Л.Я., к.вет.н., ст. викл.; **Левківська Н.Д.**, к.вет.н., асистент;
Матвійшин Т.С., асистент; **Рапа О.І.**, асистент[©]

*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна*

ПРОТИІНФЕКЦІЙНИЙ ЗАХИСТ ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ У ТВАРИН

У статті представлено аналітичний огляд літератури та власних досліджень, присвячених проблемам захисту протиінфекційних агентів у телят. Огляд включає дані експериментальних досліджень, отриманих за останні роки в клініці гострих інфекцій. Обговорюються механізми резистентності в різні фази інфекційного процесу, неоднозначна роль Т-гелперних лімфоцитів 1 та 2 типів залежних відповідей при різних інфекціях, аналізується роль вакцинального імунітету у стійкості телят до збудників окремих інфекцій.

Показано, що при деяких інфекціях критичну роль відіграє вроджена резистентність, а специфічний "Т-клітинний імунітет" відхиляється у той чи інший бік під "інструктуючим" впливом факторів природженого імунітету та сформованого за їх участю рівня антигенного навантаження. Ефективність специфічної імунної відповіді буде залежати від того, чи задовольняє його провідний механізм умовам успішної елімінації даного патогену, чи здатний він очистити організм при даному бактеріальному чи вірусному навантаженню та чи здатний він забезпечити надійний протиінфекційний захист.

В цілому представлені в даному огляді результати експериментальних досліджень показують, що при різних інфекціях проявляються різні співвідношення між "початковою" (вихідною) та "кінцевою" резистентністю організму залежно від особливостей природного імунітету, наявності та властивості імунологічної пам'яті Th1 або Th2 типу імунної відповіді, що розвивається на конкретний збудник хвороби.

Ключові слова: телята, інфекція, імунітет, резистентність, вакцинація.

УДК: 619:616.98:5782

**Маслянюк Р.П., Левківський Д.М., Божик Л.Я., Левківська Н.Д.,
Матвійшин Т.С., Рапа А.И.**

*Львовский национальный университет ветеринарной медицины и
биотехнологий имени С.З. Гжицького, г. Львов, Украина*

© Маслянюк Р.П., Левківський Д.М., Божик Л.Я., Левківська Н.Д., Матвійшин Т.С.,
Рапа О.І., 2014

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ ЗАЩИТА И ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ЖИВОТНЫХ

В статье представлен аналитический обзор литературы и собственных исследований, посвященный проблемам защиты противомикробных агентов у телят. Обзор включает данные экспериментальных исследований полученных за последние годы в клинике острых инфекций. Обсуждаются механизмы резистентности в различные фазы инфекционного процесса, неоднозначная роль Т-хелперных лимфоцитов 1 и 2 типов зависимых ответов при различных инфекциях, анализируется роль вакцинального иммунитета в устойчивости телят возбудителей отдельных инфекций.

Показано, что при некоторых инфекциях, критическую роль играет врожденная резистентность, а специфический "Т-клеточный иммунитет" отклоняется в ту или иную сторону под "инструктажным" влиянием факторов врожденного иммунитета и сформированного с их участием уровня антигенной нагрузки. Эффективность специфического иммунного ответа будет зависеть от того, удовлетворяет ли его ведущий механизм условиям успешной элиминации данного патогена, способен ли он очистить организм при данной бактериальной или вирусной нагрузке и способен ли он обеспечить надежную защиту в борьбе с инфекцией.

В целом представленные в данном обзоре результаты экспериментальных исследований показывают, что при различных инфекциях проявляются различные соотношения между "начальной" и "конечной" резистентностью организма в зависимости от особенностей естественного иммунитета, наличия и свойства иммунологической памяти Th1 или Th2 типа иммунного ответа, развивающегося на конкретный возбудитель болезни.

Ключевые слова: *телята, инфекция, иммунитет, резистентность, вакцинация.*

UDC: 619:616.98:5782

**Maslianko R.P., Levkivsky D.M., Bozhyk L.Ya., Levkivsjka N.D.,
Matwiischyn T.S., Rapa O.I.**

*Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology
named of S.Z. Gzickyj, Lviv, Ukraine*

IMMUNE DEFENSE AND IMMUNE RESPONSE IN ANIMALS

This paper presents an analytical review of the literature and own studies Jenny, devoted to the problems of protection of anti-infection agents in calves. Overview of experimental studies include data obtained in recent years in clinical acute infections. Mechanisms of resistance in different phases of infection, the ambiguous role of T-lymphocytes helpemnyh 1 and 2 types of dependent responses at various infections, examines the role induced immunity in calves to pathogens stability of individual infections.

It is shown that in some infections, the critical role of innate resistance and specific "T-cell-mediated immunity" is rejected in one way or another by "instructing" the influence factors of innate immunity and formed with their participation level of antigenic load. The effectiveness of a specific immune response will depend on whether it satisfies the driving mechanism condition for the successful elimination of the pathogen if it is able to cleanse the body at a given bacterial or viral load and whether he is able to provide reliable protection protyifektsiynnyu.

Generally presented in this review, the results of experimental studies suggest that infections occur in various different ratio between the "original" (the original) and "final" resistance of the body, depending on the characteristics of natural immunity, the presence and properties of immunological memory Th1 or Th2 type immune response that develops in a specific infectious agent.

Key words: *calves, infection, immunity, resistance, vaccination.*

Індивідуальна стійкість організму до одного і того ж збудника інфекцій – важлива проблема клінічної імунології. Резистентність організму до інфекційних агентів забезпечується численними факторами природженого та адаптивного імунітету. Однак їх відносна роль у захисті проти різних збудників до цього часу ще остаточно не з'ясована. Стійкість організму до конкретного патогену генетично детермінована, при цьому генетичному контролю підлягають механізми як вродженого, так і адаптивного (специфічного) імунітету [9, 12].

В експериментальних дослідженнях, проведених раніше, встановлено існування високо-резистентних і низько-резистентних ліній мишей до конкретного збудника інфекцій, для яких величина летальної дози відрізнялися у 100 і 10000 разів. Встановлено, що резистентність організму тварин до інфекційних захворювань з внутрішньоклітинною локалізацією збудника (віруси, окремі бактерії, одноклітинні гриби, найпростіші) асоційована з вираженою відповіддю Т-гелперів I типу (Th1), тоді як чутливість – з імунною відповіддю Th2 типу. Знищення гельмінтів здійснюється за механізмом гіперчутливості негайного типу (ГНТ), тому резистентність при глистній інвазії зв'язана з експресією Th2 та продукцією ІЛ-4 та ІЛ-5, які контролюють ГНТ, а чутливість обумовлена нездатністю тварин певних ліній розвинути існуючу Th2 відповідь [19].

Таким чином, в принципі у представників одного виду можливе формування імунної відповіді клітинного чи гуморального профілю при будь-якій інфекції. Причиною цього, очевидно, є неоднакова вихідна резистентність до конкретного патогену, яка визначає величину антигенного навантаження на етапі ініціації імунної відповіді. У свою чергу, власне доза антигену служить основним фактором селекції альтернативних субпопуляцій Т-гелперів [6, 12, 15].

Дані про порогові дози антигену для формування Th1 чи Th2 відповіді є суперечливими. Імунне відхилення в бік Th1 чи Th2 залежить від виду антигену, місця та кратності експозиції, типу антигенпредставляючих клітин (АПК) [7, 8]. Як правило, при введенні розчинного антигену в покриви тканини

чи слизові оболонки, диференціацію Th2 та імуноглобулінові відповіді викликають низькі дози антигену, тоді як системну Th2-імунну відповідь стимулюють переважно високі антигенні навантаження [1, 7, 21, 22]. Дози антигену, що визначають високий баланс Th1/Th2 однакові у системній і локальній імунній відповіді [12, 21]. Проте, при імунізації еритроцитами вівці у мишей більшості ліній порід антигенної чутливості для розвитку гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) в системному локальному імунітеті у 10-100 разів нижча, ніж для антитілоутворення (АУ) [16, 21].

В ряді досліджень встановлено, що стійкість до інфекційних агентів значно коливається у мишей різних ліній, які відрізняються за генами гістосумісності МНС (Н-2 у мишей). Для прикладу можна порівняти (за даними літератури), стійкість до збудників різних інфекцій мишей двох ліній, які найчастіше використовуються в експериментах – BALB (H₂d) і C57 BL/6 – (H₂v). Ці лінії є опозитні за чутливістю до вірусу простого герпесу (HSV-1) і цитомегаловірусу (CMV), при цьому в обох випадках миші C57BL/6 – резистентні, а BALB (с-чутливі) [13, 20]. Чутливість до HSV-1 інтраназально заражених мишей ліній B6B/c асоційована з імунним відхиленням в бік локальної відповіді Th2-типу: CD4⁺ Т-лімфоцити регіонарних лімфовузлів і ліквору, стимульовані *in vitro* HSV-1, продукували ІЛ-4 у кількостях, які корелювали з тяжкістю HSV індукованого енцефаліту [2]. У чутливих до CMV мишей лінії BALB/c на 4-7 день після інфікування розвивалася інволюція тимусу із втратами 80-90% тимоцитів CD4⁺-CD8⁺ тимоцитів, чого не спостерігали у резистентних C57BL/6. Однак генетичний контроль чутливості до CMV не залежить від H2 генотипу та асоційований з NK1-1+Т-клітинами – фактором природженого імунітету [6].

Подібні співвідношення резистентності чи чутливості у мишей обох ліній виявляються при інфікуванні найпростішими *Leishmania major*. Клітини регіонарних лімфовузлів мишей лінії C57BL/6 через місяць після інфікування продукували в 5 разів більше гама-інтерферону (IFN- γ), ніж ІЛ-4, в той час коли співвідношення цитокінів Th1/Th2 у мишей з лінії BALB/6 було зворотним [14]. Отже, резистентність асоційована з Th1-клітинами, а чутливість – з Th2-субпопуляцією, що погоджується з уявленням про ведучість кліренсу внутрішньоклітинних паразитів.

Оскільки різниці між двома лініями тварин стосуються стійкості до окремих інфекцій, можна припустити, що вони зумовлені різною ефективністю доімунних механізмів захисту в контролі розмноження цих збудників [5, 17]. Завдяки високоефективному природженому імунітету у мишей будь-якої з ліній формується відносно низький рівень антигенного навантаження, сприятливого для генерації Th1 та проєктивного клітинного імунітету. В цей же час у мишей s лінії рівень антигенного навантаження значно перевищує допустимий для диференціації Th1 та індукує імунне відхилення в бік Th2, контролюючих антитілоутворення, тобто гуморальну ланку імунітету та обмежуючи Th1 залежне імунне запалення. Очевидно, Th2 відповідь у мишей, є "спробою" імунної системи обмежити клітинно-опосередковану Th1 залежну відповідь, яка була б руйнівною для господаря, що був всіяний масивною дозою патогену.

Відповідь мишей ліній C57BL₆ і BALB/c на ряд інфекційних агентів подібна за кінцевим ефектом. У деяких випадках мишей обох ліній зараховують до числа нечутливих, іноді – до числа резистентних. До вірусу грипу миші обох ліній виявилися однаково чутливими, захворівши пневмонією після інтраназального зараження [2].

Чутливими також виявилися миші ліній C57Bh/6 та BALB/c до внутрішньовенного зараження мікобактеріями, що викликають у них летальну інфекцію. Стійкість або чутливість мишей до *Mycobacterium tuberculosis* знаходиться під полігенним наглядом [9]. Виявлено, що цитокін Th1 – INF- γ відіграє головну роль в супресії Th2 провокуючи хворобу, у інфікованих *M. bovis* мишей з відповіддю Th1+Th2 [19].

При деяких інфекціях, критичну роль відіграє вроджена (початкова) резистентність, а специфічний "Т-клітинний імунітет" відхиляється у той чи інший бік під "інструктуючим" впливом факторів природженого імунітету та сформованого за їх участю рівня антигенного навантаження [20]. Ефективність специфічної імунної відповіді (та кінцева резистентність) буде залежати від того, чи задовольняє його провідний механізм умовам успішної елімінації даного патогену, чи здатний він очистити організм при даному бактеріальному чи вірусному навантаженню та чи здатний він забезпечити надійний протиінфекційний захист [20].

Радикальним способом змінити чутливість до збудників різних інфекцій є попередня імунізація. В результаті імунізації в організмі накопичуються Т- і В-клітини пам'яті, які при повторному зараженні пришвидшують та посилюють специфічні імунні реакції захисту [10, 13, 21]. Тривалість персистенції Т- і В-клітин пам'яті пов'язана з підвищеною експресією інгібітора апоптозу В-лімфоцитів (Bcl-2) [21]. Головним субстратом імунологічної пам'яті є комплекс МНС-пептид, який зберігається у дендритних клітинах лімфоїдної тканини [10].

З врахуванням закономірностей, виявлених в експериментах на лінійних лабораторних тваринах, можна припустити, що в організмі ссавців в цілому функціонує багаторівнева система регуляції імунної відповіді, що визначає кінцеву резистентність до конкретного патогену та тісно пов'язана з початковою резистентністю до даного збудника. Початкова резистентність зв'язана з численними факторами природного та набутого імунітету та реалізується під контролем продуктів генів МНС I і II класів [5, 6, 7, 8, 20].

В гетерогенній популяції тварин і людини розшарування індивідуальних механізмів резистентності до різних збудників є більш складною, ніж у лабораторних тварин інбредних ліній. Резистентність на рівні людської популяції підпорядковується нормальному розподілу Гауса, що забезпечується виживання популяції в цілому. Очевидно, власне з певними змінами резистентності до конкретного збудника пов'язані різні форми інфекції з неоднаковими параметрами клінічного та імунологічного процесу.

Так, в дослідженнях Б.Е. Кнорінг [3] при імунологічному обстеженні хворих людей на туберкульоз виділено 4 варіанти імунологічної відповіді з боку клітинного та гуморального імунітету, специфічних і неспецифічних реакцій бласттрансформації (ФТА-РБТЛ) та протитуберкульозні антитіла. В

результаті виявлено зв'язок гуморального профілю імунної відповіді (2 і 4 варіант) з розповсюдженою формою туберкульозу в ексудативній фазі або з фібрознокавернозним, а клітинного профілю (3 варіант), продуктивним типом запалення та тенденцією до обмеження патологічного процесу [8].

В наших дослідженнях, присвячених особливостям імунних реакцій при туберкульозі у корів, розглянуто прямі та опосередковані механізми, які дозволяють мікобактеріями туберкульозу ухилитися від імунологічного нагляду з боку організму господаря, що веде до розвитку імунологічної недостатності [9].

У телят з різним антенатальним розвитком, які вакциновані колібактеріозними антигенами вихідна резистентність до збудників кишкових інфекцій включає механізми імунологічної пам'яті, що суттєво впливає на формування рівня імунної відповіді та її захисний потенціал у попередженні значних ускладнень за рахунок різних неонатальних інфекцій. Очевидно, наявність Т-клітин-пам'яті-попередників CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) – значно підвищує ефективність клітинних відповідей, які забезпечують переваги перед гуморальними рівнями у раніше вакцинованих телят.

CD8⁺ Т-клітини пам'яті є довгоживучою субпопуляцією [17, 21]. Доведено, що попередники ЦТЛ можуть циркулювати в організмі дітей 6 років після вакцинації проти паратифу. Проте, з продовженням інтервалу часу, що пройде після вакцинації, функціональні властивості клітин-пам'яті змінюються в бік переважної активації антитілоутворення [8, 13].

Таким чином, диференціація рівнів (типів) імунної відповіді при інфекційних захворюваннях дає можливість змінювати внесок механізмів імунологічної пам'яті, клітинної чи гуморальної форми імунного захисту в кінцеву резистентність до різних захворювань.

В цілому представлені в даному огляді результати експериментальних досліджень показують, що при різних інфекціях проявляються різні співвідношення між "початковою" (вихідною) та "кінцевою" резистентністю організму залежно від особливостей природного імунітету, наявності та властивості імунологічної пам'яті Th1 або Th2 типу імунної відповіді, що розвивається на конкретний збудник хвороби.

Література

1. Железнякова Г. Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин: Новые аспекты известной проблемы / Г. Ф. Железнякова // Иммунология. – 2000. - №4. – С. 20-24.
2. Железнякова Г. Ф. Четыре уровня иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях / Г. Ф. Железнякова // Rus. J. Immunology. – 2002. - №7. – С. 25-32.
3. Кноринг Б. Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом / Б. Е. Кноринг // ЖМЭИ. – 2008. - №4. – С. 42-47.
4. Кравців Ю. Р. До питання неспецифічного та специфічного імунітету в організмі тварин / Ю. Р. Кравців, Р. П. Масляк // Наук. вісник ЛНУВМ. – 2006. – т. 8(29). – С. 76-81.

5. Маслянюк Р. П. Оцінка імунного статусу телят при інфекційних захворюваннях / Р. П. Маслянюк, А. В. Венгрин // *Наук. вісник ЛНУВМ*. – 2004. – т. 6(12). – С. 38-43.
6. Маслянюк Р. П. Становлення і розвиток імунологічної реактивності телят / Р. П. Маслянюк, Р. Б. Флюнт // *Біологія тварин*, 2006. – т. 7. – С. 76-79.
7. Маслянюк Р. П. Сучасні аспекти захисту тварин проти інфекцій / Р. П. Маслянюк, Ю. Р. Кравців // *Наук. вісник ЛНУВМ*. – 2003. – т. 5(3). – С. 88-96.
8. Маслянюк Р. П. Імунна відповідь на інфекційні агенти в організмі тварин / Р. П. Маслянюк, Ю. Р. Кравців // *Наук. вісник ЛНУВМ*. – 2006. – т. 8(29). – С. 87-93.
9. Маслянюк Р. П. Особливості імунних реакцій при туберкульозі корів / Р. П. Маслянюк, Д. М. Левківський // *Наук. вісник ЛНУВМ та БТ*. – 2012. – т. 14(32). – С. 237-243.
10. Маслянюк Р. П. Специфічний набутий імунітет у телят різного віку / Р. П. Маслянюк, Т. С. Матвіїшин // *Наук. вісник ЛНАВМ*. – 2004. – т. 6(3). – С. 64-68.
11. Adlins B. Neonatal adaptive immunity in calves of age / B. Adlins, C. Lecklere // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – v. 72. – P. 39-47.
12. Akire S. Pathogen recognition and immune system / S. Akire // *Cell*. – 2006. – v. 124. – P. 783-801.
13. Buck R. H. Longitudinal study of intracellular T-cell cytokine production in infants compared to adults / R. H. Buck // *Clin. Exper. Immunol.* – 2002. – v. 28. – P. 490-497.
14. Cavani A. Immunoregulation of hapten and drug reduced immunereactions / A. Cavani, C. O. Navioni // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – v. 3. – P. 243-247.
15. Machura E. Intracellular production of IL-2, IL-4, by peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ T cell / E. Machura // *Pediatr.* – 2007. – v. 166. – P. 789-795.
16. Mossmann T. R. Two types of murine T-cells clone to profiles of lymphokine activities secreted proteins / T. R. Mossmann // *Annu. Rev. Immunol.* – 1989. – v. 7. – P. 145-173.
17. Sallusto F. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation and maintenance / F. Sallusto // *Ann. Rev. Immunol.* – 2004. – v. 22. – P. 683-709.
18. Saraiva M. The regulation of IL-10 production by immune cells / M. Saraiva, A. O'Garra // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – v. 10. – P. 170-181.
19. Sehluns K. S. Cytokine control of memory T cell development and survival / K. S. Sehluns, L. Lefrancisc // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – v. 3. – P. 269-279.
20. Seder R. A. Similarities and differences in CD4⁺, CD8⁺ effector and memory T-cell generation / R. A. Seder, R. Ahmed // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – v. 4. – P. 835-842.
21. Wong P. Rapid development of T cell memory / P. Wong // *J. Immunol.* – 2004. – v. 172. – P. 239-245.
22. Zhao X. Cathcart protein in human monocytes / X. Zhao // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – v. 77. – P. 114-120.

Рецензент – д.вет.н., професор Головач П.І.